

**Exercice I**

Question de synthèse (5 points)

**Défense de l'organisme face à une infection virale**

Chez un malade, des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) sont prélevés et mis en culture avec des cellules infectées par un virus. L'image ci-dessous est alors observée.

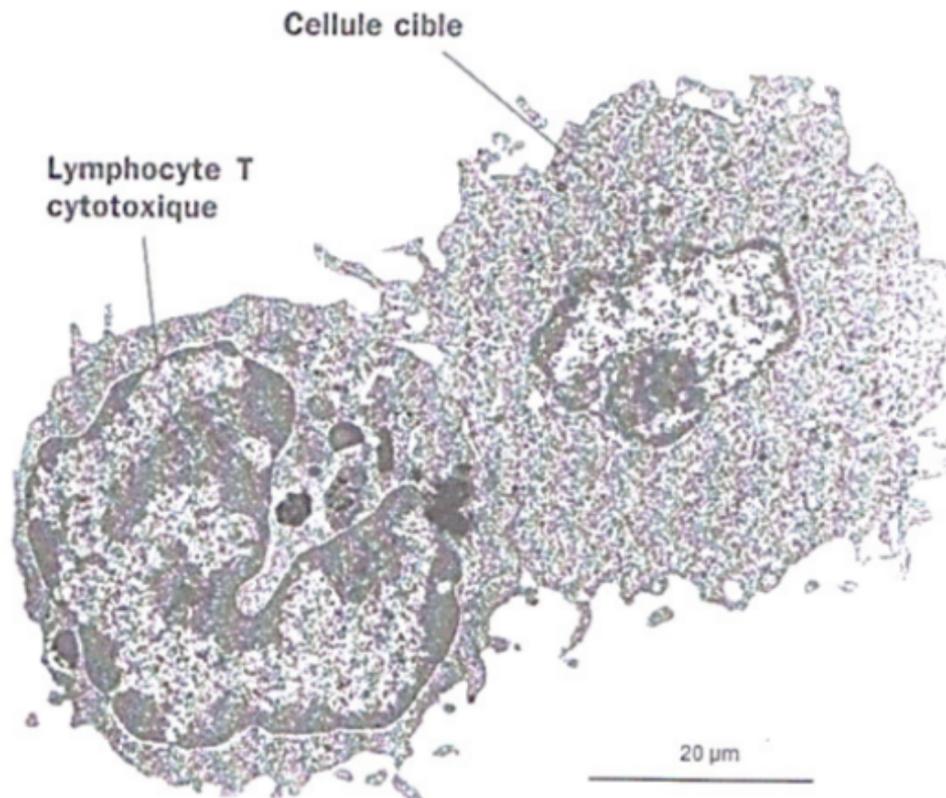


FIGURE 1: Lymphocyte Tc et cellule infectée par un virus

Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent les cellules infectées par les virus de manière spécifique.

Expliquez comment à la suite d'une infection virale, les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques apparaissent dans l'organisme.

L'exposé doit être structuré avec une introduction et une conclusion. Il sera accompagné de schéma(s).

## Proposition de correction

Lors d'une infection par un **virus**, certaines cellules de l'organisme fournissent au virus l'appareillage métabolique lui permettant de se multiplier. Ces cellules contaminées expriment alors à leur surface des fragments de peptides viraux sur les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) alors que l'information génétique de l'individu, avant sa contamination, ne dispose pas des séquences de nucléotides correspondant à ces fragments d'antigène exposé.

Il y a dans le répertoire immunitaire de l'individu, avant même la contamination virales, certaines cellules intervenant lors de la réaction immunitaire adaptative qui présentent une **spécificité** permettant la reconnaissance et l'élimination des cellules de l'organisme qui ont été contaminées par ce virus sans entraîner le moindre risque de destruction des cellules saines.

Comment le répertoire immunitaire peut-il ainsi s'adapter, qualitativement et quantitativement, à une infection **virale** de l'organisme et proposer lors de la réaction immunitaire adaptative des cellules, les lymphocytes T cytotoxiques **spécifiques**, qui en empêchant la survie des cellules contaminées vont enrayer l'infection virale ?

- Nous aborderons dans un premier temps l'aspect qualitatif, comment est assurée la reconnaissance de l'antigène présenté par une cellule de l'organisme ayant été en contact avec le virus.
- Nous verrons ensuite l'aspect quantitatif, les mécanismes qui permettent la multiplication de ces cellules et leur spécialisation en cellules permettant la destruction des cellules contaminées.
- Nous nous intéresserons enfin à la coopération cellulaire qui en contrôlant multiplication et différenciation assure par là même une garantie d'innocuité de la réponse immunitaire adaptative pour les cellules saines et une rapide destruction de ces mêmes cellules en cas d'infection.

### Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les cellules contaminées par les virus.

Les cellules de l'organisme contaminées par un virus présentent à leur surface sur les molécules du CMH des fragments peptidiques provenant de l'activité métabolique contrôlé par l'ADN viral et non par l'information génétique originelle de l'individu. Les récepteurs T des lymphocytes T cytotoxiques sont capables de reconnaître ces fragments peptidiques associés aux molécules du CMH comme un antigène. Ils sont incapables de reconnaître un antigène circulant dans le milieu extra-cellulaire.

Les lymphocytes T cytotoxiques sont des cellules circulant dans l'organisme issues des lymphocytes TCD8, des lymphocytes issus de la moelle des os mais devenus immunocompétents dans un organe du système immunitaire, le thymus.

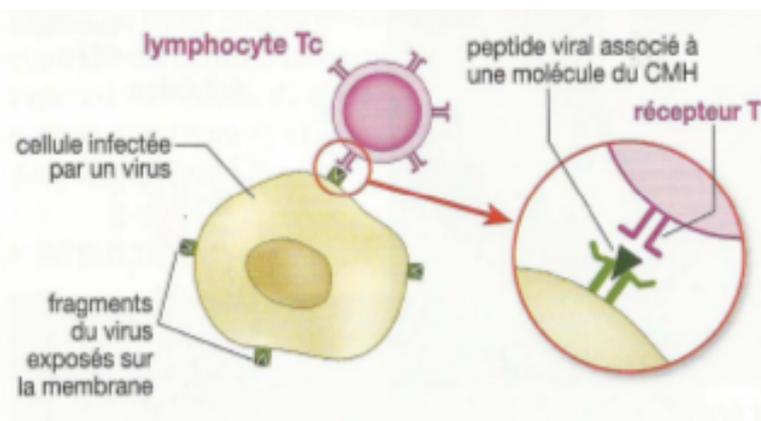


FIGURE 2: **Reconnaissance par un lymphocyte Tc d'une cellule contaminée par un virus** : (schéma de l'électronographie présenté ci-dessus dans le sujet) le nombre de récepteurs T à la surface du lymphocyte est de l'ordre de 300.000 et la relation d'échelle existant entre les molécules de surface et les cellules est du même ordre de grandeur ( $\frac{1}{1000}$ ) que celle existant entre une fourchette et un porte-avion

La présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de cet antigène va entraîner la destruction rapide des cellules contaminées par le virus et juguler l'infection virale. Les lymphocytes T cytotoxiques au contact de la cellule associant le fragment de peptide viral à leurs molécules du CMH libèrent des molécules entraînant soit la cytolysse de la cellule soit son apoptose.

La reconnaissance d'une multitude d'antigènes différents suppose la production préalable d'un répertoire de récepteurs T quasiment infini, pour que, pour chaque nouvel antigène, soient présents dans l'organisme les récepteurs capables de le reconnaître, de se lier à lui et d'aboutir à son élimination.

Comment expliquer, en cas d'infection virale le très grand nombre de lymphocytes T cytotoxiques capables de reconnaître de façon spécifique l'antigène associé à cet agent pathogène là ?

La sélection clonale permet la multiplication des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques.

Suite à la phagocytose d'un virus circulant dans le milieu extracellulaire, les dendrocytes ont migré dans les ganglions lymphatiques et deviennent alors des Cellules Présentant l'Antigène (CPA) aux lymphocytes T.

#### Sélection clonale.

Seuls les lymphocytes TCD8 dont les récepteurs sont capables de se lier au complexe CMH-fragment d'antigène sont sélectionnés.

#### Amplification clonale.

Ils subissent alors une suite de 20 mitoses successives, chaque cellule donnant alors à l'issue de la sélection clonale  $2^{20}$  soit 1.048.576 lymphocytes TCD8 dont les récepteurs T reconnaissent l'antigène.

#### Différenciation en Lymphocytes T cytotoxiques.

Après cette multiplication par plus d'un million du nombre de lymphocytes reconnaissant l'antigène, les lymphocytes TCD8 vont subir une différenciation les amenant à se transformer en lymphocytes cytotoxiques actifs contre les cellules infectées par le virus ou en lymphocytes à longue durée de vie, les lymphocytes T cytotoxiques mémoires persistant dans l'organisme longtemps après la fin de l'infection et apte à réagir plus rapidement et plus intensément en cas de nouvelle infection virale.

Le répertoire immunitaire à donc été modifié, des lymphocytes T cytotoxiques spécifique du virus responsable de la contamination sont apparus et la population des lymphocytes capables de reconnaître cet antigène est devenue bien plus importante que celle des lymphocytes TCD8 qui n'ont jamais été en contact avec l'antigène dont ils sont spécifiques.

Comment les mécanismes qui sont à l'origine de cette modification du répertoire immunitaire sont-ils

contrôlés ?

Comment est contrôlée l'amplification clonale ?

Comment est contrôlée la différenciation des lymphocytes T CD8 en lymphocytes T cytotoxiques ?

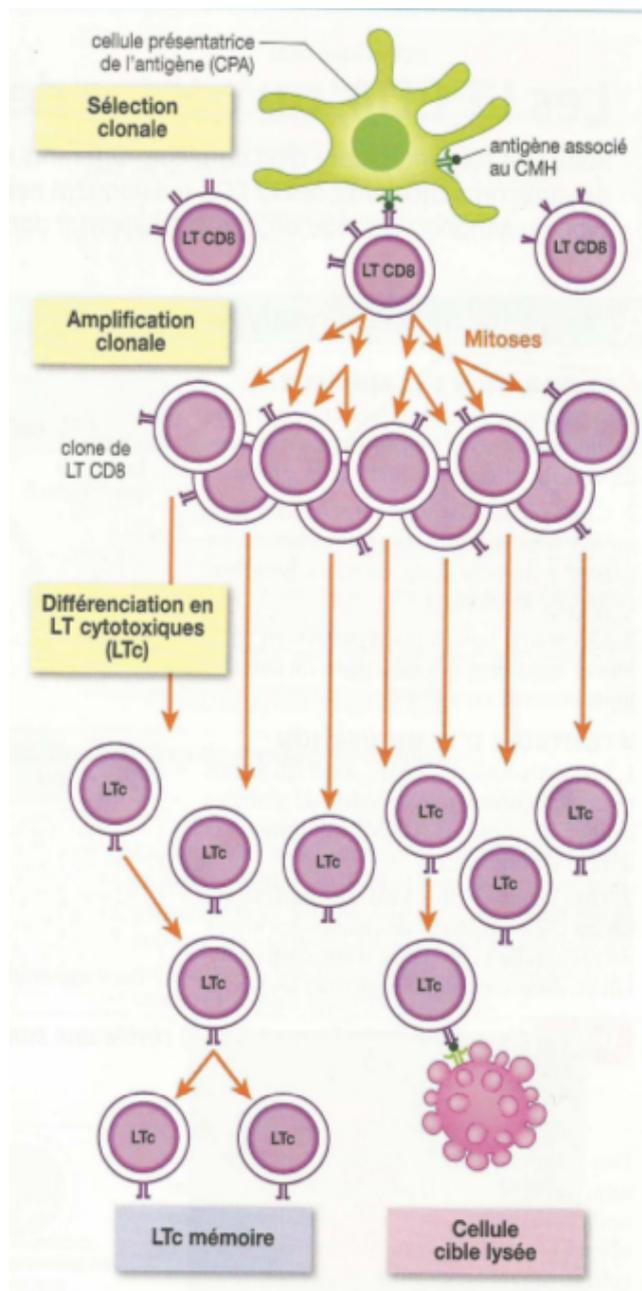


FIGURE 3: de la sélection clonale à la différenciation

### Le rôle crucial des lymphocytes TCD4.

Les lymphocytes TCD4 constituent une autre population de lymphocytes devenus immunocompétents dans le thymus et possédant des récepteurs T spécifiques capables de reconnaître l'antigène quand il est présenté, dans les ganglions lymphatiques, par une Cellule Présentant l'Antigène (CPA) sur les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

En présence d'un antigène, les lymphocytes T CD4, qui portent le récepteur spécifique de cet antigène, se multiplient et se différencient en lymphocytes T auxiliaires et en lymphocytes T CD4 mémoire.

Certains, les lymphocytes T auxiliaires (LTa), deviennent sécrétteurs de messagers chimiques : les interleukines 2. Ces interleukines 2 stimulent la multiplication et la différenciation des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes T CD8 sélectionnés (ainsi que des lymphocytes B hors-sujet ici).

D'autres constituent des lymphocytes T CD4 mémoire inactifs au cours de cette première phase mais permettant

une réaction plus rapide est plus intense en cas de seconde infection par ce même virus.

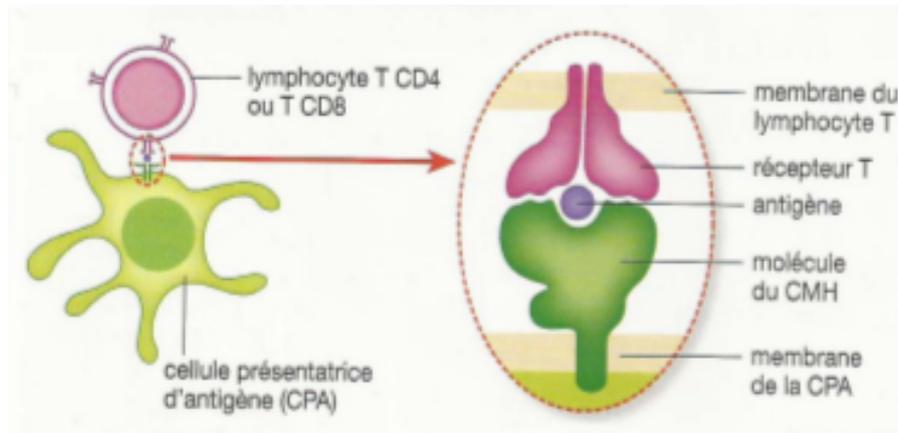


FIGURE 4: Les récepteurs T des lymphocytes TCD4 reconnaissent le complexe CMH-fragment antigénique sur une cellule présentant l'antigène.

Ainsi grâce à la sécrétion d'interleukine 2, les lymphocytes TCD4 ayant reconnu l'antigène à la surface de la cellule présentant l'antigène, vont contrôler l'amplification clonale des lymphocytes T CD8, capables de reconnaître le même antigène, ainsi que leur différenciation en lymphocytes T cytotoxiques capables de détruire les cellules de notre organisme qui en présentant à leur surface le complexe CMH-fragment antigénique signale leur contamination virale sans affecter la survie des cellules saines.

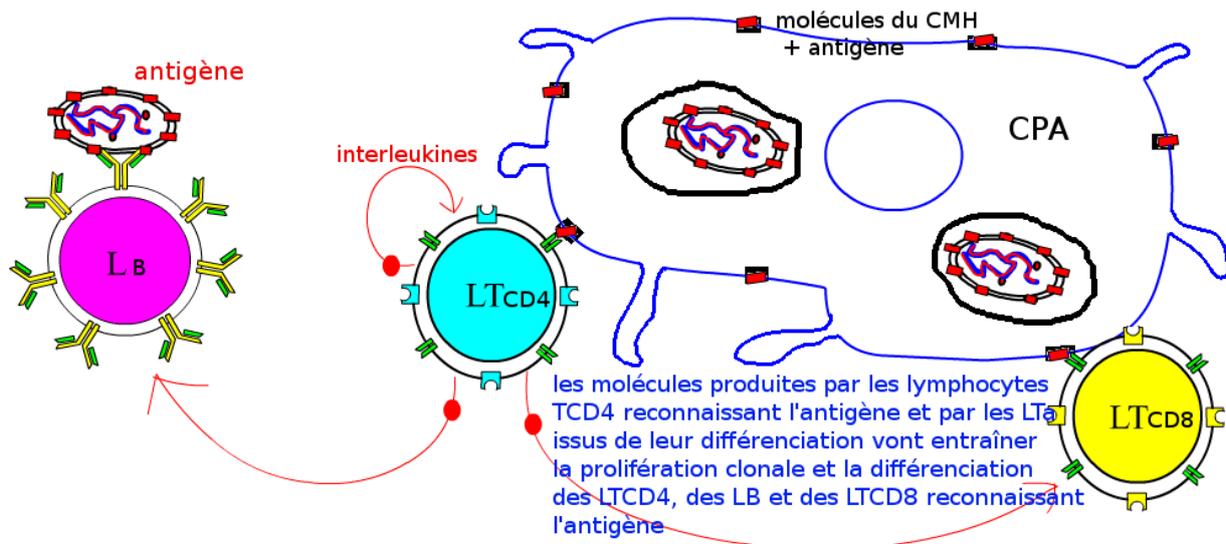


FIGURE 5: Interleukines et coopération cellulaire le lymphocyte B est représenté ici mais n'est pas dans le sujet

Nous avons vu que grâce à une coopération cellulaire les lymphocytes T CD4 et CD8 permettent la mobilisation rapide d'un grand nombre de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus et l'élimination des cellules infectées mais comment, suite à cette contamination, l'organisme parvient-il à neutraliser les virus circulant en grand nombre dans le milieu extracellulaire ?